



BC

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 196 53 758 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁶:
B 01 J 2/30
C 01 B 33/14

⑳ Aktenzeichen: 196 53 758.4
㉔ Anmeldetag: 20. 12. 96
㉕ Offenlegungstag: 25. 6. 98

DE 196 53 758 A 1

㉑ Anmelder:
Bayerisches Zentrum für Angewandte
Energieforschung eV, 97074 Würzburg, DE

㉒ Erfinder:
Erfinder wird später genannt werden

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
zu ziehende Druckschriften:

DE-PS 1 17 961
DE-AS 16 42 998
US 29 70 056
US 28 05 961
US 27 63 533

Disclosed by L'oreal 35267. In: Research
Disclosure, Aug. 1993, S.562;
Chemical Abstracts:
Ref. 121375j, Vol.125, No.10, 1996;
Ref. 39033w, Vol.123, 1995;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤4 Aerogel-Granulat zur Verbesserung der Fließfähigkeit von pulverförmigen Substanzen

DE 196 53 758 A 1

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Verbesserung der Fließfähigkeit von pulverförmigen Substanzen, insbesondere von Pulvern für pharmazeutische Zwecke, durch den Einsatz von SiO_2 -Aerogel als Fließhilfsmittel.

Die Verarbeitung und der Transport von pulverförmigen Materialien haben eine große industrielle Bedeutung, insbesondere im Bereich der Pharmazie. Die technologische Handhabbarkeit der Pulver wird durch eine Reihe von Parametern beeinflusst, wobei der Fließfähigkeit und auch der Mischbarkeit von Pulverkomponenten eine besondere Bedeutung zukommen. Dies sind entscheidende Parameter für die Tablettierbarkeit von pharmazeutischen Pulvergemengen, da die Homogenität der Verteilung der Komponenten und die Homogenität der Pulverdichte dadurch sichergestellt werden kann. Die Verbesserung der Fließfähigkeit von Pulvern durch den Einsatz von Fließhilfsmitteln erhöht das Qualitätsniveau von Arzneimitteln auf Pulverbasis.

Es wird nun gezeigt, daß durch den Einsatz von Aerogel-Granulat als Fließhilfsmittel, im Vergleich zu konventionellen Fließhilfsmitteln, eine weitere Verbesserung der Fließfähigkeit von Pulverschüttungen erreicht wird.

Zur Verbesserung der Fließfähigkeit von pulverförmigen Substanzen werden in der Pharmazeutischen Technologie, wie auch in der Lebensmitteltechnologie den Pulvern sogenannte Fließhilfsmittel oder auch Fließregulierungsmittel beigemischt. Die bislang bekannten Fließhilfsmittel sind amorphe Kieselsäuren, hauptsächlich pyrogene Kieselsäuren (z. B. AEROSIL von Degussa) oder Fällungskieselsäuren (z. B. SIPERNAT von Degussa). Auf dem amerikanischen Markt finden auch feinteilige Silica-Gele (Micronized silica gels) Verwendung, z. B. Syloid [S. Algieri, Micronized Silica Gels Serve the Needs of Many Industries, Speciality Chem. 2 No. 2, May 1982, page 4/13]. Alle Fließhilfsmittel bestehen zu ca. 99 aus SiO_2 , welches in kleinen Mengen aufgenommen gesundheitlich unbedenklich ist.

Die genaue Wirkungsweise von Fließhilfsmitteln ist bisher nur in Ansätzen erklärt [siehe Degussa AG, Schriftenreihe Pigmente: Synthetische Kieselsäuren als Fließhilfsmittel und als Trägersubstanz, Nr. 31, Mai 1992]. Für das Maß der Fließfähigkeit einer Pulverschüttung spielen mehrere Parameter eine Rolle, z. B. die Größe, Form und Oberflächenbeschaffenheit der Pulverpartikel, der Feuchtegehalt des Pulvers oder die Fähigkeit elektrische Ladungen aufzunehmen. Einen entscheidenden Einfluß auf die Fließfähigkeit hat auch die Größe der "van der Waals-Kräfte" zwischen Pulverpartikeln mit geringem Kontaktabstand. Diese werden durch Wechselwirkungen der Dipolmomente von Molekülen verursacht.

Durch die Beimischung von feinteiligen Fließhilfsmitteln in Pulverschüttungen, üblicherweise in einer Menge von ca. 0,5% bis 2%, werden die Pulverpartikel in einem gewissen Abstand zueinander gehalten. Damit verlieren die van der Waals-Kräfte weitgehend ihre Bedeutung. Zudem bilden die feinteiligen Fließhilfsmittel eine Art Kugellager zwischen den oft unregelmäßig geformten Pulverpartikeln. Möglicherweise befindet sich ein Feuchtfilmschicht auf der Partikeloberfläche, der bewirkt, daß durch Kohäsionskräfte Flüssigkeitsbrücken zwischen den Pulverpartikeln ausgebildet werden. Dies führt zu einer starken Haftwirkung der Partikel untereinander. Die Teilchen der Fließhilfsmittel sind durch ihre große spezifische Oberfläche in der Lage, den störenden Flüssigkeitsfilm gegebenenfalls zu adsorbieren. Außerdem dienen die Fließhilfsmittel dazu, ein Verbacken von Pulverschüttungen bei längerer Lagerung zu verhindern.

Pulver, die als Fließhilfsmittel zum Einsatz kommen, insbesondere für pharmazeutische Zwecke, müssen verschiedene Eigenschaften aufweisen. Das Material soll chemisch inert sein gegenüber dem Pulver, dem es zugemischt wird. Es darf keine gesundheitlichen Schäden hervorrufen. Fließhilfsmittel müssen in verschiedenen Teilchengrößenverteilungen verfügbar sein. Die Teilchengröße der Partikel des Fließhilfsmittels richtet sich nach der Art des Pulvers und nach dem Teilchendurchmesser des Pulvers, dessen Fließfähigkeit verbessert werden soll. Die mittleren Teilchengrößen von Fließhilfsmitteln liegen vorzugsweise in einer Größenordnung von etwa 0,01 mm und 0,1 mm. Diese Teilchen müssen eine gewisse Eigenstabilität aufweisen, ihre Dichte sollte aber gering sein. Da die Fließhilfsmittel jedoch im Grunde alle aus Siliziumdioxid bestehen, kann die Dichte der Teilchen nur durch ihre Porosität bestimmt werden.

Pyrogene Kieselsäuren (z. B. AEROSIL) werden besonders häufig für pharmazeutische Zwecke eingesetzt. Sie bestehen aus äußerst kleinen Primärteilchen mit einem Teilchendurchmesser im Bereich von einigen Nanometern. Diese Primärteilchen bilden Agglomerate mit einer Teilchengröße von 0,01 mm bis 0,1 mm. Die Agglomerate besitzen durch ihren Aufbau zwar eine hohe Porosität und damit eine sehr geringe Dichte, sie sind aber, da die beteiligten Primärteilchen nicht chemisch gebunden sind, äußerst spröde und leicht zerbrechlich. Durch Druckeinwirkung oder durch Stöße mit anderen Partikeln innerhalb einer Pulverschüttung lassen sich die Agglomerate leicht zerkleinern; sie verändern damit ihre Eigenschaften als Fließhilfsmittel.

Fällungskieselsäuren, insbesondere solche die durch Sprühtrocknung gewonnen werden (z. B. SIPERNAT), weisen nahezu kugelförmige Teilchen mit einem Durchmesser von etwa 50 μm bis 150 μm auf. Diese Kugeln werden gegebenenfalls zu kleineren Teilchen vermahlen. Die kugelförmigen Teilchen bestehen aus kleineren Einheiten, die chemisch relativ fest miteinander verbunden sind. Die Teilchen sind sehr stabil, aber wenig elastisch. Die Porosität der Teilchen ist geringer als bei den Agglomeraten der pyrogenen Kieselsäure. Die Dichte der Teilchen dürfte einige hundert Kilogramm pro Kubikmeter betragen.

Silica-Gele weisen im Vergleich zu den oben benannten Fließhilfsmitteln, die niedrigsten Porositäten auf, weit unter 30%. Die Teilchen, die als Fließhilfsmittel Anwendung finden, entstehen üblicherweise durch Vermahlung von größeren Granulaten. Die Stabilität der Teilchen ist hoch, ebenso ihre Dichte.

Das hier für den Einsatz als Fließhilfsmittel vorgeschlagene SiO_2 -Aerogel besteht ebenfalls zu über 99% aus Siliziumdioxid, es hat aber aufgrund des vollkommen anderen Herstellungsprozesses auch deutlich andere Eigenschaften.

SiO_2 -Aerogele werden durch Trocknung eines geeigneten Gels hergestellt. Dabei wird das getrocknete Gel als Aerogel bezeichnet, wenn durch eine überkritische Trocknung (oberhalb der kritischen Temperatur und oberhalb des kritischen Drucks) oder durch eine schrumpfungssarme unterkritische Trocknung (unter Bildung einer Flüssig-Dampf-Grenzphase) die Flüssigkeit im Gel entfernt wird. Die unterkritisch getrockneten Aerogele werden gelegentlich auch als Xerogele bezeichnet. Erst durch über- oder unterkritische Trocknung der Gele wird ein Festkörper auf SiO_2 -Basis erzeugt, der netzwerkartige, nanoporöse Strukturen, mit Dichten von unter 600 kg/m^3 und Porositäten von über 60% aufweist. Gegebenenfalls können Aerogele mit Dichten unter 200 kg/m^3 und Porositäten von weit über 90% erzeugt werden. Es sind

bisher keine anderen Substanzen bekannt, die ähnliche Porositäten erreichen. Die Aerogele werden als Monolithen oder in Granulatform hergestellt. Für eine Anwendung als Fließhilfsmittel muß das Material gegebenenfalls zu einem Pulver mit einer bestimmten, für den jeweiligen Einsatz geeigneten, Korngrößenverteilung vermahlen werden.

Wegen der hohen Porosität und der damit verbundenen niedrigen Wärmeleitfähigkeit fanden Aerogele bisher hauptsächlich im Bereich der Wärmeisolation manigfaltig Verwendung (z. B. EP 0 396 076). Aufgrund der hohen spezifischen Oberfläche kann es als Träger von chemischen Substanzen dienen, z. B. von Treibmitteln (DE 41 03 280) oder von Katalysatoren (EP 0 149 816). Wegen seiner mikroelastischen Eigenschaften ist es einsetzbar als Material für eine Impedanzanpassungsschicht eines Ultraschallwandlers (EP 0 640 564).

Gerade aufgrund dieser mikroelastischen Eigenschaften von SiO_2 -Aerogel ist dieses überraschenderweise besonders dazu geeignet auch als Fließhilfsmittel für pulverförmige Substanzen zu dienen. Aerogel hat gegenüber den oben beschriebenen konventionellen Fließhilfsmitteln auf SiO_2 -Basis entscheidende Vorteile. Es besitzt wegen der Nanoporosität eine niedrige Dichte und weist gleichzeitig eine relativ hohe mechanische Festigkeit und Elastizität auf. Aerogelpartikel, die gegebenenfalls durch Vermahlung eine Teilchengröße im Bereich von etwa 0,01 mm bis 0,1 mm aufweisen, besitzen noch eine monolithische Struktur und bestehen aus einem zusammenhängenden, elastischen SiO_2 -Gerüst. Bei der Vermischung der Aerogelpartikel mit anderen Pulvern, bei den gegebenenfalls anschließenden Prozessen zur weiteren Vermahlung und Dispersion, beim Transport des Pulvers durch Rohrleitungen etc., wirken nicht unerhebliche mechanische Belastungen auf die Pulverpartikel ein. Offensichtlich werden die Partikel wegen der Elastizität des Aerogels – im Gegensatz zu den wenig stabilen Agglomeraten der pyrogenen Kieselsäuren – dabei kaum zerstört oder verändert. Dabei weisen sie eine äußerst geringe Dichte auf, geeigneterweise zwischen 100 kg/m^3 und 200 kg/m^3 .

Die Wirkung der Aerogelpartikel als Fließhilfsmittel in einer Pulverschüttung bleibt auch bei relativ starken mechanischen Belastungen erhalten. Wegen der geringen Dichte der Aerogelpartikel – im Vergleich zu den schwereren Partikeln der Fällungskieselsäuren oder Silica-Gelen – kann bei der Verwendung von Aerogel als Fließhilfsmittel und bei gleichbleibendem Massenzuschlag von Siliziumdioxid zu einer Pulverschüttung, eine höhere Anzahl von Partikeln als Fließhilfe eingesetzt werden. Dies würde die Fließfähigkeit der Pulverschüttung noch erhöhen. Umgekehrt könnte bei gleichbleibender Fließfähigkeit der Pulverschüttung durch die Verwendung von Aerogel der Massenzuschlag von SiO_2 verringert werden.

Zur Messung der Fließfähigkeit von Pulverschüttungen ist das Verfahren von Pfrengle [DIN 4324] am aussagekräftigsten. Pulver fließt durch einen Auslaufrichter und bildet einen Schüttkegel. Der Böschungswinkel des Schüttkegels ist ein Maß für die Fließfähigkeit des Pulvers, je kleiner der Böschungswinkel, desto besser fließt es.

Untersuchungen von Aerogel-Granulat als Fließhilfsmittel haben ergeben, daß sich damit eine deutliche Verbesserung der Fließeigenschaften von pulverförmigen, pharmazeutischen Substanzen erreichen läßt. Im Vergleich dazu wurde eine pyrogene Kieselsäure (AEROSIL 200 von Degussa) und eine Fällungskieselsäure (SIPERNAT 22 von Degussa) untersucht. Sowohl die elastischen Partikel des Aerogels, wie auch die harten Partikel der Fällungskieselsäure und die spröden Agglomerate der pyrogenen Kieselsäure haben einen vergleichbaren, mittleren Teilchendurchmesser von etwa 0,1 mm. Es wurden jeweils 0,5 Gew.-% der Fließhilfsmittel einem reinen Laktosepulver zugemischt. Laktosepulver wird als Wirkstoffträger bei der Tablettenherstellung eingesetzt; es besitzt als reines Pulver relativ schlechte Fließeigenschaften. Nach dem Experiment mit dem Ausflußrichter ergaben sich Schüttkegel mit folgenden Böschungswinkeln:

Pulverschüttung:	0,5%Aerogel	0,5%Aerosil	0,5%Sipernat
	+ 99,5%Laktose	+ 99,5%Laktose	+ 99,5%Laktose
Böschungswinkel/°	39,0	42,5	51,5

Der Böschungswinkel der Aerogelmischung ist flacher als der Böschungswinkel der Pulverschüttung mit dem in der Realität häufig eingesetzten Aerosil. Das Sipernat zeigt hier den größten Böschungswinkel. Somit ist festzustellen, daß die Fließeigenschaften von Laktosepulver mit dem Einsatz von Aerogel besonders effizient verbessert werden können.

Ebenso ist festgestellt worden, daß sich auch die Fließeigenschaften von nichtpharmazeutischen Pulvern durch Aerogel-Granulat verbessern lassen, zum Beispiel bei Titandioxid oder Ruß. So lassen sich die Einsatzmöglichkeiten von Aerogel als Fließhilfsmittel auf alle Gebiete der Pulvertechnologie erweitern.

Aerogel-Granulat kann auch den bisher gebräuchlichen Fließhilfsmitteln zugemischt werden, um deren Eigenschaften als Fließhilfsmittel zu verbessern.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Verbesserung der Fließfähigkeit von pulverförmigen Substanzen durch den Einsatz eines Fließhilfsmittels auf der Basis von Siliziumdioxid, dadurch gekennzeichnet, daß das Fließhilfsmittel aus einem überkritisch oder unterkritisch getrockneten Aerogel mit einer Porosität von über 60% besteht.
2. Verfahren zur Verbesserung der Fließfähigkeit von pulverförmigen Substanzen durch den Einsatz eines Fließhilfsmittels auf der Basis von Siliziumdioxid, dadurch gekennzeichnet, daß das Fließhilfsmittel aus einem überkritisch oder unterkritisch getrockneten Aerogel mit einer Porosität von über 90% besteht.
3. Verfahren zur Verbesserung der Fließfähigkeit von pulverförmigen Substanzen durch den Einsatz eines Fließhilfsmittels auf der Basis von Siliziumdioxid, dadurch gekennzeichnet, daß das Fließhilfsmittel aus einem überkritisch oder unterkritisch getrockneten Aerogel mit einer Dichte zwischen 100 kg/m^3 und 200 kg/m^3 besteht.
4. Verfahren zur Verbesserung der Fließfähigkeit von pulverförmigen Substanzen durch den Einsatz eines Fließhilfsmittels auf der Basis von Siliziumdioxid, dadurch gekennzeichnet, daß das Fließhilfsmittel eine Mischung ist aus einem überkritisch oder unterkritisch getrockneten Aerogel nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und einem ande-

DE 196 53 758 A 1

ren Fließhilfsmittel, z. B. aus pyrogener Kieselsäure oder Fällungskieselsäure oder Silica-Gel.

5. Pharmazeutische pulverförmige Substanzen in reiner Form oder Mischungen davon, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Fließhilfsmittel beinhalten, das in einem der Ansprüche 1 bis 4 beschrieben wird.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65